

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 694 295

②1 N° d'enregistrement national :

92 09254

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 K 5/12, A 61 K 37/02

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 28.07.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 04.02.94 Bulletin 94/05.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

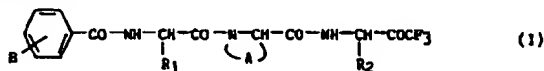
⑦2 Inventeur(s) : Vincent Michel, De Nanteuil Guillaume,
Remond Georges, Portevin Bernard, Hervé Yolande,
Canet Emmanuel et Lonchamp Michel.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouveaux peptides dérivés de trifluorométhylcétone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑤7 Composés de formule (I):



dans laquelle:

R₁ représente un alkyle substitué ou non,

R₂ représente un alkyle substitué ou non,

A représente avec les atomes d'azote ou de carbone auquel il est attaché une structure mono ou polycyclique azotée,

B représente l'un quelconque des radicaux a à i tels que définis dans la description.

Médicaments.

FR 2 694 295 - A1



La présente invention concerne de nouveaux peptides dérivés de trifluorométhylcétones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Ces nouveaux dérivés peptidiques possèdent des propriétés inhibitrices de l'élastase leucocytaire humaine.

L'élastine est une protéine fibreuse élastique du tissu conjonctif des vertébrés. Elle est présente dans les parois vasculaires, la peau, les poumons, les cartilages, les ligaments et d'autres tissus. Les élastases sont des enzymes capables de solubiliser l'élastine fibreuse. L'élastase leucocytaire humaine est une sérine protéase, qui se trouve sous forme active dans les granules azurophiles du neutrophile polymorphonucléaire. C'est une glycoprotéine de 25 à 30 kDa formée de 218 acides aminés. L'élastase leucocytaire humaine (ELH) solubilise l'élastine fibreuse, mais clive également d'autres protéines de la matrice extracellulaire (collagènes, fibronectine, protéoglycanes, ...), hydrolyse et inactive un certain nombre de protéines plasmatiques (facteur de la coagulation, immunoglobuline, complément, ...). L'activité élastolytique est contrôlée et régulée par des inhibiteurs naturels (alpha 1 - antitrypsine, alpha 2 - macroglobuline, l'inhibiteur bronchique).

Des inhibiteurs de l'élastase leucocytaire humaine, réversibles ou irréversibles ont été décrits dans la littérature pour le traitement de situations physiopathologiques où son rôle a été évoqué (D.A. TRAINOR, TIPS, 8, 303-307, 1987).

Ces états pathologiques peuvent être l'emphysème pulmonaire, l'arthrite rhumatoïde, les maladies dégénératives du tissu conjonctif comme l'athérosclérose (J.G. BIETH, "Elastases : Catalytic and Biological Properties" dans "Regulation of matrix accumulation" - R.P. MECHAM - Academic Press, NY, 217-320, 1986), le syndrome de détresse respiratoire aigue de l'adulte (P.M. SUTER et coll., Am. Rev. Respir. Dis., 145, 1016-1022, 1992), la fibrose kystique (K.C. MEYER et coll., Am. Rev. Respir. Dis., 144, 580-585, 1991), la bronchite chronique (J.A. NADEL, Respiration, 58 (suppl.1, 3-5), 1991), les glomérulonéphrites (E. SANDERS

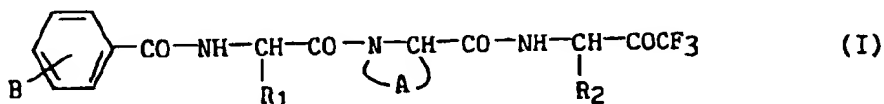
- 2 -

2694295

et coll., Renal. physiol., 3, 355-359, 1980), le psoriasis (J. SCHALKWIJK et coll., Br. J. Dermatology, 122, 631-644, 1990), les lésions tissulaires survenant au cours des processus d'ischémie-reperfusion (F.A. NICOLINI et coll., Am. HEART J., 122-1245, 1991 et C.R.B. WELBOURN et coll., Am. J. Physiol. 260, 1852-1856, 1991). Elle pourrait également jouer un rôle dans les phénomènes de migration cellulaire normale ou pathologique-invasion tumorale (J.G. BIETH cité plus haut).

Récemment des peptides dérivés de trifluorométhylcétone ont été décrits comme inhibiteurs d'ELH. C'est le cas plus particulièrement des composés décrits dans les brevets EP 189 305 et EP 369 391.

La présente invention concerne plus spécifiquement les composés de formule (I) :



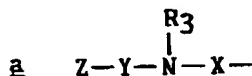
dans laquelle :

R₁ représente un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇), phényle, amino ou benzyloxycarbonylamino,

R₂ représente un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇) ou phényle,

A représente avec les atomes d'azote et de carbone auquel il est attaché un cycle 2-azabicyclo[2.2.2]octane, 2-azabicyclo[2.2.1]heptane, perhydroindole, perhydroisoindole, indoline, isoindoline, perhydroquinoléine, perhydroisoquinoléine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, cyclopenta[b]pyrrolidine, pipéridine, 1,3-thiazolidine,

B représente l'un quelconque des radicaux suivants :



dans lequel :

- 3 -

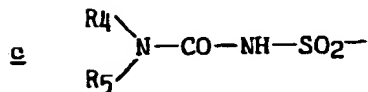
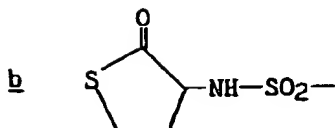
2694295

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical phényle,

X, Y, différents, représentent CO ou SO₂,

Z représente

- un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, cycloalkyle (C₃-C₇) ou trihalogénoalkyle (C₁-C₄),
- un radical adamant-1-yl,
- ou, un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄) ou cyano,



dans lequel :

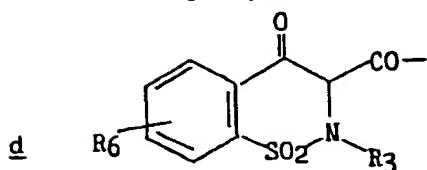
R₄, R₅, identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène, un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (substitué ou non par un groupement phényle), phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄)), 3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl, 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazino, morpholino, pyrro-lidino, pipéridino, azétidino, 1-oxa-3,8-diaza-2-oxo-spiro[4,5]dec-8-yl (substitué ou non par un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

ou

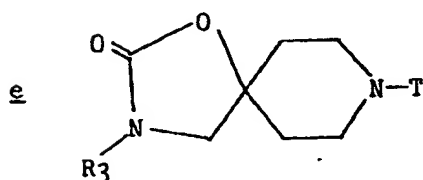
forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés l'un quelconque des cycles suivants :

- 3-azabicyclo[3.3.0]octane,
- 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,
- morpholine,
- pyrrolidine,
- azétidine,
- 3,8-diaza-1-oxa-2-oxospiro[4,5]décane substitué ou non par un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,



dans lequel :

- R₃ est tel que défini précédemment et
 R₆ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄) ou cyano,

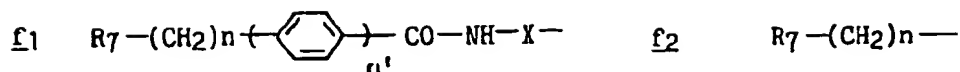


dans lequel :

- R₃ est tel que défini précédemment,
 T représente l'un quelconque des groupements suivants :

- -(CH₂)_m- ,
- -SO₂-NH-CO- ,
- -CO-NH-SO₂ ,
- -(CH₂)_m--SO₂-NH-CO- ,
- -(CH₂)_m--CO-NH-SO₂- ,

tels que m est un entier compris entre 1 et 4,



dans lesquels :

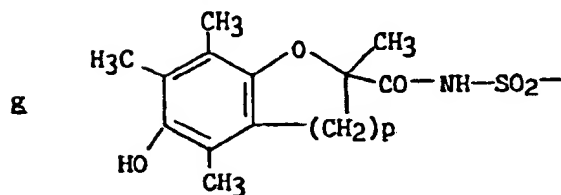
X est tel que défini précédemment,

n est égal à 0, 1, 2 ou 3,

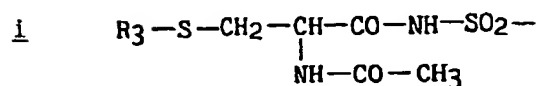
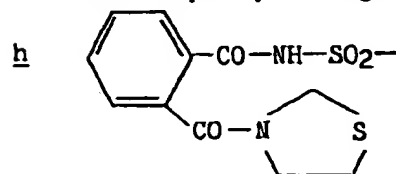
n' est égal à 0 ou 1,

R7 représente un radical :

- . 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phényle,
- . 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phénoxy,
- . ou 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phénylthio,



dans lequel p est égal à 1 ou 2,



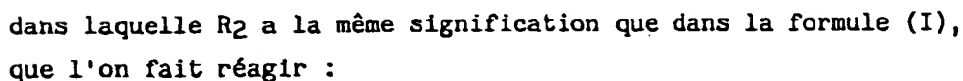
dans lequel R₃ est tel que défini précédemment,

composés de formule (I) qui comprennent les hydrates de la fonction cétone COCF₃ correspondants,

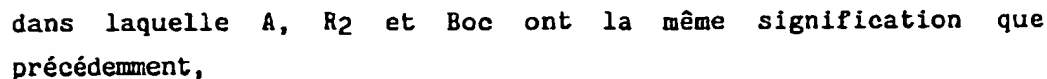
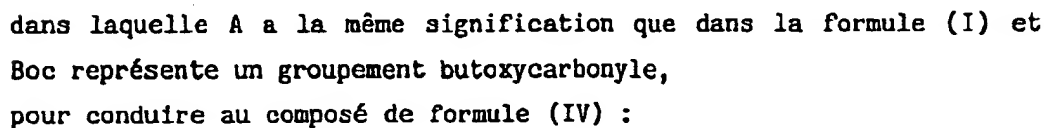
leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise, comme produit de départ un alcool de formule (II), dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :



a soit sur un amino-acide protégé de formule (III), dont on a éventuellement séparé les isomères selon une technique classique de séparation, par une technique classique de couplage peptidique comme celle décrite par W. KONIG et R. GEIGER (Ber., 103, 788, 1970) :



composé de formule (IV) :

* ou bien que l'on déprotège par hydrolyse acide pour conduire au composé de formule (V) :

2694295



sur lequel on fait réagir un amino-acide protégé de formule (VI), dont on a éventuellement séparé les isomères selon une technique classique de séparation, en présence d'un agent de couplage classique de la synthèse peptidique :



dans laquelle Boc représente un radical butoxycarbonyle et R'1 représente un radical alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C3-C7), phényle ou benzyloxycarbonylamino,
pour conduire au composé de formule (VII) :



qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (VIII), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,



* ou bien qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (X) :

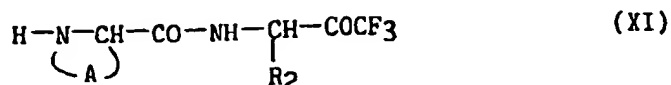


- 8 -

2694295

dans laquelle Boc, A et R₂ ont la même signification que précédemment,

que l'on déprotège en milieu acide pour conduire au composé de formule (XI) :

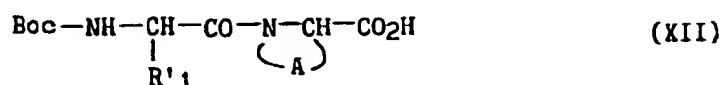


dans laquelle A et R₂ ont la même signification que précédemment,

que l'on fait réagir sur un amino-acide protégé de formule (VI) tel que défini précédemment,

pour conduire au composé de formule (VIII) défini précédemment,

b soit sur un dipeptide protégé de formule (XII), obtenu par couplage classique de deux amino-acides sous forme racémique ou d'énantiomères purs,

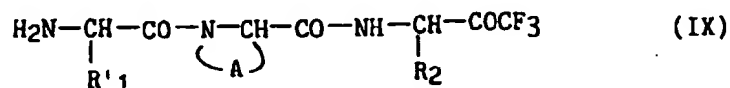


dans laquelle Boc, R'₁ et A ont la même signification que précédemment,

pour conduire au composé de formule (VII) défini précédemment,

qui subit une oxydation et conduit au composé de formule (VIII) défini précédemment,

composé de formule (VIII) que l'on déprotège en milieu acide, pour conduire au composé de formule (IX), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,



dans laquelle R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,

que l'on fait réagir sur un acide de formule (XIII), selon une technique classique de couplage peptidique,

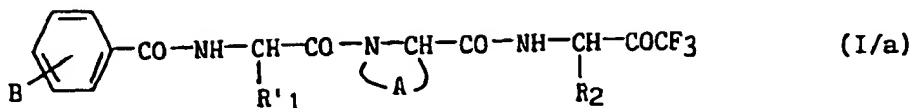


dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I),

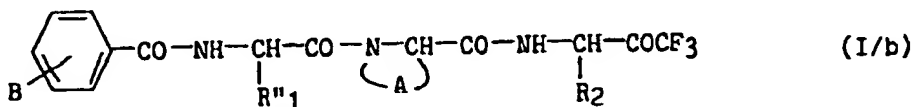
- 9 -

2694295

pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle B, A, R'₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, qui, lorsque R'₁ représente un radical alkyle substitué par un groupement benzyloxycarbonylamino, est déprotégé, si on le souhaite, par hydrogénation catalytique, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle B, A et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R''₁ représente un alkyle substitué par un radical amino,

composés de formule (I/a) et (I/b), que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation, puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes, en particulier inhibitrices de l'élastase leucocytaire humaine. A ce titre, ils peuvent être utilisés avec profit dans un certain nombre d'indications thérapeutiques comme l'emphysème pulmonaire, la bronchite chronique, le syndrome de détresse respiratoire aigue de l'adulte, la fibrose kystique, l'arthrite rhumatoïde, la glomérulonéphrite, les inflammations, les syndromes d'ischémie reperfusion, les phénomènes d'invasion et de diffusion des cellules malignes, les maladies dégénératives du tissu conjonctif, le vieillissement cutané.

L'activité inhibitrice de l'élastase leucocytaire humaine a été démontrée sur des tests in vitro et in vivo. Les composés ont présentés des activités inhibitrices supérieures aux produits de références tel que la chlorométhylcétone ou la dichloroisocoumarine.

- 5 Les substituants des composés de formule (I) ont permis d'ajouter à l'activité inhibitrice d'élastase leucocytaire humaine, des propriétés de type anti-inflammatoire, anti-radicalaire, et/ou mucorégulatrice.

- 10 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à un acide ou une base pharmacologiquement acceptable seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

- 15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, les aérosols, les ampoules buvables et injectables...

- 20 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration.

Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 10 µg et 100 mg pour un traitement en 1 ou 3 prises par 24 heures.

- 25 Une voie préférentielle d'administration des dérivés de l'invention est la voie aérosol sous forme de poudre ou d'aérosol liquide.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les abréviations utilisées dans les exemples sont les suivantes :

Abo à la place de 2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carbonyl
Boc à la place de tertbutoxycarbonyl
Val à la place de valyle
Phi à la place de perhydroindole-2-carbonyl
Abh à la place de 2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carbonyl

Les préparations A à I décrivent des produits de départ utiles dans la synthèse des composés de formule (I).

Préparation A : Acide 4-(4-chlorobenzoylamino-sulfonyl)benzoïque

10 A une solution contenant 60 mmoles d'acide parachlorobenzoïque dans 100 ml de diméthylformamide (DMF) sont ajoutées successivement 60 mmoles de 4-carbéthoxybenzènesulfonamide, une solution contenant 60 mmoles de 4-diméthylaminopyridine dans 40 ml de DMF. L'ensemble est maintenu 20 heures sous agitation à température ambiante, filtré puis évaporé. L'huile
15 obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant un mélange dichlorométhane/éthanol (93/7) et conduit au 4-(4-chlorobenzoylamino-sulfonyl)benzoate d'éthyle qui est saponifié par agitation pendant 20 heures dans un mélange contenant 48 ml de soude 1N et 60 ml d'éthanol. Après évaporation, addition de 100 ml
20 d'eau puis de 50 ml d'acide chlorhydrique 1N, le produit attendu précipite et est filtré, lavé à l'eau et au dichlorométhane.

Point de fusion : 265°C

Préparation B : Acide 4-[(2-oxotétrahydrothiophèn-3-yl)amino-sulfonyl]benzoïque

25 A 50 mmoles d'acide 4-chlorosulfonylbenzoïque dans 120 ml de dioxane, on ajoute simultanément à température ambiante 50 mmoles de chlorhydrate d'homocystéinethiolactone et 100 mmoles de triéthylamine dans 30 ml de dioxane. L'agitation est maintenue 18 heures et le solvant évaporé. Le résidu est repris par de l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. Après
30 séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après purification

sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90/10).

Point de fusion : 146°C

Préparation C : Acide 4-[2-(1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4,5]déc-8-yl)
éthyl]benzoïque

5

10

15

100 mmoles d'acide 4-(2-chloroéthyl)benzoïque et 100 mmoles de 1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4,5]décane sont mises en solution dans 300 ml de méthylisobutylcétone en présence de 300 mmoles de carbonate de potassium et de 0,25 g d'iodure de potassium. L'ensemble est porté 30 heures à reflux, sous agitation, puis évaporé. Le résidu est repris à l'eau et lavé par de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré (pH = 1), filtrée et le produit attendu est fixé sur résine, lavé à l'eau et élué par de l'ammoniaque à 20 %. Après évaporation, le produit attendu est obtenu après purification sur

Point de fusion : > 250°C

Préparation D : Acide 4-[2-(4-hydroxy-3,5-diterbutylphénylthio)éthyl]
benzoïque

20

25

A une solution contenant 50 mmoles d'éthylate de sodium dans 200 ml d'éthanol, sont ajoutées, sous agitation et sous atmosphère inerte, 50 mmoles de 4-hydroxy-3,5-diterbutylthiophénol, 50 mmoles d'acide 4-(2-chloroéthyl)benzoïque et 100 ml de diméthylformamide. L'ensemble est chauffé à 65-70°C pendant 8 heures. L'éthanol est évaporé, la phase restante reprise par de l'acétate d'éthyle, filtrée et évaporée. Le produit attendu est obtenu par purification du résidu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/dioxane (95/5).

Point de fusion : 147°C

30

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	S %
calculé	71,47	7,82	8,29
trouvé	71,01	8,04	8,02

- 13 -

2694295

Préparation E : Acide 4-[4-[2-(4-hydroxy-3,5-ditertbutylphénylthio)éthyl]benzoylamino-sulfonyl]benzoïque

5 A 6 mmoles du composé obtenu dans la préparation D dans 70 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute 6 mmoles de N-méthylmorpholine et l'ensemble est refroidi à 5°C. 6 mmoles de chloroformiate d'isobutyle en solution dans 10 ml de THF anhydre sont alors ajoutées lentement. Après retour à température ambiante, l'ensemble est agité 30 minutes. 6 mmoles de 4-carbéthoxyphénylsulfonamide dans 25 ml de THF anhydre sont alors additionnées lentement et l'agitation maintenue 10 18 heures. Après évaporation, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium, par de l'acide citrique à 10 % et par de l'eau, séché et évaporé. L'ester ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac 15 (90/10/1). Le produit attendu est alors obtenu par saponification de l'ester.

Préparation F : Acide 4-[(2,5,7,8-tétraméthyl-6-hydroxychroman-2-yl)carbonylamino-sulfonyl]benzoïque

20 Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit dans la préparation A.

Point de fusion : 128°C

Préparation G : Acide 4-[S-Tertbutyl-N-acétyl cystéinylo-sulfonyl]benzoïque

25 Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit dans la préparation A.

Point de fusion : 227°C

Préparation H : Acide 4-[2-[(1,3-thiazolidin-3-yl)carbonyl]benzoyl-aminosulfonyl]benzoïque

- 14 -

2694295

Le produit attendu est obtenu en utilisant le même procédé que celui décrit dans la préparation A.

Point de fusion : > 250°C

Préparation I : Acide 4-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonyl]benzoïque

Stade A : N-[(4-carbéthoxybenzoyl)méthyl]saccharine

45 mmoles de 4-bromoacétylbenzoate d'éthyle dans 120 ml de diméthyl formamide et 48 mmoles de saccharinate de sodium sont portées à 100°C pendant 180 minutes. Après évaporation du solvant, reprise par 200 ml d'eau, extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le résidu est repris par de l'oxyde d'isopropyle puis filtré et conduit au produit attendu.

Stade B : 3-(4-Carbéthoxybenzoyl)-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-4-one

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit au stade A selon la méthode décrite par H. ZINNER et Coll. (J.O.C., 30, 2241-2246, 1965).

Point de fusion : 161°C

Stade C : 3-(4-Carbéthoxybenzoyl)-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-4-one

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit au stade B selon la méthode décrite par H. ZINNER et Coll. (J.O.C., 30, 2241-2246, 1965).

Stade D : Acide 4-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonyl]benzoïque

- 15 -

2694295

Le produit attendu est obtenu par saponification de 7 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 30 ml de soude 0,5 N et 15 ml d'éthanol, pendant 48 heures. Après évaporation de l'éthanol, acidification par 20 ml d'acide chlorhydrique 1N, le précipité est filtré et lavé à l'eau.

5

Point de fusion : > 260°C

Exemple 1 : 4-(4-Chlorobenzoylamino-sulfonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)
Val-CF₃

Stade A : Boc-(S)Val-(S)Abo-OCH₂CH₃

10

En utilisant la technique de couplage peptidique décrite par W. KONIG et R. GEIGER (Chem. Ber., 103, 788, 1970), on fait réagir 100 mmoles de Boc-(S)Val-OH et 100 mmoles de 3-(S)-carbéthoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane. Le produit attendu est alors obtenu après purification sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/éthanol (97/3).

Rendement : 80 %

15

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	62,80	8,96	7,32
trouvé	62,42	8,78	7,26

Stade B : Boc-(S)Val-(S)Abo-OH

20

Le produit attendu est obtenu par saponification du composé obtenu au stade précédent dans une solution contenant 150 ml d'éthanol et 100 ml de soude 1N pendant 72 heures. Après évaporation de l'éthanol et addition de 200 ml d'eau, lavage de la phase aqueuse à l'éther et acidification de celle-ci par addition d'acide citrique, le composé précipite et est lavé à l'eau puis à l'éther.

25

Rendement : 80 %

Point de fusion : 186°C

7 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont déprotégés par agitation, à température ambiante, dans 100 ml d'une solution 3N d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant et addition de 100 ml d'éther, le gel ainsi obtenu est séché et conduit au produit attendu.

Rendement : 90 %

Stade F : 4-(4-Chlorobenzoylamino-sulfonyl)benzoyl-(S)Val-(S)-(R,S)Val CF₃

1 mmole du produit obtenu au stade précédent et 1 mmole d'acide 4-(4-chlorobenzoylamino-sulfonyl)benzoïque décrit dans la préparation A sont couplées selon la technique décrite par B. CASTRO et Coll. (Tet. Lett., 14, 1219-1222, 1975). Après évaporation du diméthylformamide, le résidu est dissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle, lavé par 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de soude puis par de l'eau. Après séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

Rendement : 60 %

Spectre de masse : FAB - [M+H]⁺ : m/z = 727

(masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

Les exemples 2 à 20 ont été obtenus en utilisant le même procédé que celui décrit pour l'exemple 1 en utilisant les produits de départ correspondants.

Exemple 2 : 4-[3-(3-Azabicyclo[3.3.0]octane uréido sulfonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Spectre de masse : FAB - [M+H]⁺ : m/z = 741

(masse théorique M = 740)

- 18 -

2694295

Exemple 3 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-
(R,S)Val-CF₃

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 725
(masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

5 Exemple 4 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-
(R,S)Val-CF₃, isomère α

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 725
(masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

10 Exemple 5 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(S)Abo-
Val-CF₃, isomère β

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 725
(masse théorique - ³⁵Cl - M = 726)

15 Les isomères α et β du composé de l'exemple 3 sont séparés par chromatographie liquide préparative sur phase inverse C₁₈ en utilisant comme éluant un mélange eau-0,05M NaHCO₃/acétonitrile (80/20). Les éluats sont concentrés, acidifiés par de l'acide citrique à 10 %, extraits au dichlorométhane, lavés à l'eau, séchés et évaporés. Les isomères α et β sont ainsi nommés par leur ordre de sortie de colonne.

20 Exemple 6 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(2S,
3aS, 7aS)Phi-(R,S)Val-CF₃

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 739
(masse théorique - ³⁵Cl - M = 740)

Exemple 7 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(2S,
3aS, 7aS)Phi-Val-CF₃, isomère α

25 Spectr de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 739
(masse théorique - ³⁵Cl - M = 740)

- 19 -

2694295

Exemple 8 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(2S, 3aS, 7aS)Phi-Val-CF₃, isomère β

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 739

(masse théorique - ³⁵Cl - M = 740)

5 Les isomères α et β du composé de l'exemple 6 sont séparés selon la même technique que celle décrite pour les exemples 4 et 5. Le solvant d'élution est un mélange : eau-0,05M NaHCO₃/acétonitrile : 75/25.

Exemple 9 : 4-[(R,S)-2-Oxothiophèn-3-yl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

10 Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 687

(masse théorique - M = 688)

Exemple 10 : 4-[(2-Oxothiophèn-3-yl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-Val-CF₃, mélange d'isomères α

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 687

15 (masse théorique - M = 688)

Exemple 11 : 4-[(2-Oxothiophen-3-yl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-Val-CF₃, mélange d'isomères β

Spectre de masse : FAB - [M-H]⁻ : m/z = 687

(masse théorique - M = 688)

20 Les produits attendus sont obtenus en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation B. Le composé de l'exemple 9 est un mélange de 4 isomères dont on sépare deux couples selon la technique décrite pour les exemples 4 et 5. Le solvant d'élution est un mélange : eau-0,05M NaHCO₃/acétonitrile : 65/35.

25 Exemple 12 : 4-[2-(1-Oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4,5]déc-8-yl)éthyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation C.

2694295

Spectre de masse : FAB - $[M+H]^+$: $m/z = 692$
(masse théorique - $M = 691$)

Exemple 13 : 4-[4-[2-(1-Oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro[4,5]déc-8-yl)éthyl]benzoylamino-sulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Exemple 14 : 4-[(4-Hydroxy-3,5-diterbutylphénylacétyl)aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	60,42	6,88	6,71	3,84
trouvé	60,96	7,20	7,25	3,38

Exemple 15 : 4-[2-(4-Hydroxy-3,5-diterbutylphénylthio)éthyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation D.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	65,18	7,55	5,43	4,14
trouvé	65,28	7,77	5,23	4,03

Exemple 16 : 4-[4-[2-(4-Hydroxy-3,5-diterbutylphénylthio)éthyl]benzoyl-aminosulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation E.

Exemple 17 : 4-[(2,5,7,8-Tétraméthyl-6-hydroxychroman-2-yl)carbonylamino-sulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation F.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	58,52	6,26	6,82	3,91
trouvé	58,50	6,51	7,04	3,65

- 21 -

2694295

Exemple 18 : 4-[S-Terbutyl-N-acétyl-(S)cystéinyminosulfonyl]benzoyl-
(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation G.

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	53,22	6,38	8,87	8,12
trouvé	53,22	6,28	8,57	8,38

10 **Exemple 19** : 4-[2-[(1,3-Thiazolidin-3-yl)carbonyl]benzoylamino-
sulfonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation H.

Exemple 20 : 4-[(4-Hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-1,2-benzothiazin-3-yl)
carbonyl]benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

15 Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit décrit dans la préparation I.

20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	57,90	5,53	7,50	4,29
trouvé	57,53	5,53	7,48	4,30

Exemple 21 : 4-[(4-Hydroxy-1,1-dioxo-(2H)-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonyl]
benzoyl-(S)Val-(S)Abo-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu en utilisant au stade F le produit synthétisé par saponification du composé décrit dans la préparation I.

25 Spectre de masse : FAB - [M+H]⁺ : m/z = 733
(masse théorique - M = 732)

- 22 -

2694295

Exemple 22 : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

Stade A : N-[(1S,3S,4R)Abh]-2-hydroxy-1-isopropyl-3,3,3-trifluoropropylamine, chlorhydrate

5 21 mmoles de Boc-(1S,3S,4R)Abh-OH sont couplées, selon la technique de couplage peptidique de W. KONIG et R. GEIGER, avec 21 mmoles de chlorhydrate de 2-hydroxy-1-isopropyl-3,3,3-trifluoropropylamine. Le produit attendu est obtenu après purification sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (97/3).

10 Stade B : N-[Boc-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh]-2-hydroxy-1-isopropyl-3,3,3-trifluoro-propylamine

15 Le produit attendu est obtenu par couplage de 12 mmoles du composé décrit au stade A avec 12 mmoles de Boc-(S)Val-OH selon la même technique de couplage peptidique et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane/éthanol (95/5).

Stade C : Boc-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

20 Le produit attendu est obtenu par oxydation du composé décrit au stade B, selon le même procédé que celui décrit au stade D de l'exemple 1 et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétone (93/7).

Stade D : (S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par déprotection du composé décrit au stade C selon la même technique que celle décrite au stade E de l'exemple 1.

25 Stade E : 4-(4-Chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoyl-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

- 23 -

2694295

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1 en faisant réagir le composé décrit au stade D avec l'acide 4-(4-chlorophénylsulfonylaminocarbonyl)benzoïque et est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

Spectre de masse : FAB - $[M+H]^+$: $m/z = 713$

(masse théorique - ^{35}Cl - $M = 712$)

Exemple 23 : 4-[2-(1,3-Thiazolidin-3-yl)carbonyl]benzoylamino-sulfonyl]benzoyl-(S)Val-(1S,3S,4R)Abh-(R,S)Val-CF₃

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 22 en utilisant au stade E le produit décrit dans la préparation H.

Spectre de masse : FAB - $[M+H]^+$: $m/z = 794$

(masse théorique - $M = 793$)

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DÉRIVÉS DE L'INVENTION

Exemple 24 : Activité inhibitrice de l'élastase leucocytaire humaine in vitro

La puissance des composés de l'invention est déterminée par le niveau d'inhibition de l'action de l'élastase leucocytaire humaine sur un substrat peptidique de bas poids moléculaire selon la technique décrite par B.M. ASHE et coll. (J. Biol. Chem., 256, 11603-11606, 1981). Cette activité est mesurée en suivant la cinétique d'hydrolyse du substrat qui entraîne la libération de paranitroaniline qui absorbe à une longueur d'onde de 410 nm.

Réactif :

Enzyme : Elastase de sputum leucocytaire humain (Elastin Products Co.) solubilisée à 1000 unités/ml d'eau distillée, et congelée en aliquots de 50 μ l à -20 °C.

Substrat : méthoxysuccinyl-L-alanyl-prolyl-valine, paranitroanilide (Sigma chimie).

L'étude est effectuée chez des hamsters mâles de 120 à 140 g. (Syrian Golden, n = 6 par lot). Les animaux sont anesthésiés par du pentobarbital à la dose de 40 mg/kg par voie intrapéritonéale.

5

Les hamsters sont anesthésiés et la trachée est exposée chirurgicalement. Les produits à tester sont administrés à l'aide d'une aiguille directement dans la trachée dans un volume 0,1 ml à la dose de 10 µg. L'élastase leucocytaire de sputum humain est administrée 3 heures après l'administration du produit, par voie intratrachéale à la dose 50 unités par animal sous un volume de 0,2 ml.

10

Les animaux sont sacrifiés à l'aide d'une dose létale de pentobarbital, 3 heures après l'instillation de l'élastase, et un lavage broncho-alvéolaire au sérum physiologique est effectué. Le degré d'hémorragie est quantifié par méthode colorimétrique permettant le dosage de la concentration d'hémoglobine (Boehringer test-combination hémoglobine).

15

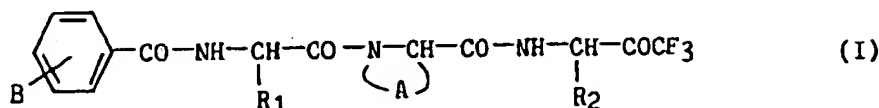
Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'hémorragie.

20

Les composés de la présente invention sont des inhibiteurs effectifs de l'élastase leucocytaire humaine qui préviennent ou diminuent l'hémorragie induite par l'instillation intratrachéale d'élastase leucocytaire humaine. Dans ce test, les composés de l'invention entraînent une inhibition de l'ordre de 80 %.

REVENDICATIONS

1/ Composés de formule (I) :



dans laquelle :

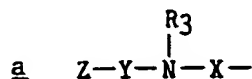
5 R_1 représente un radical alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_7$), phényle, amino ou benzyloxycarbonylamino,

R_2 représente un radical alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_7$) ou phényle,

10 A représente avec les atomes d'azote et de carbone auquel il est attaché un cycle 2-azabicyclo[2.2.2]octane, 2-azabicyclo[2.2.1]heptane, perhydroindole, perhydroisoindole, indoline, isoindoline, perhydroquinoléine, perhydroisoquinoléine, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, cyclopenta[b]pyrrolidine, pipéridine, 1,3-thiazolidine,

15

B représente l'un quelconque des radicaux suivants :



dans lequel :

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical phényle,

20

X , Y , différents, représentent CO ou SO_2 ,

Z représente

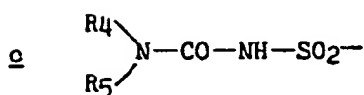
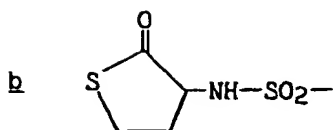
- un radical alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, cycloalkyle ($\text{C}_3\text{-C}_7$) ou trihalogénoalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

25

- 27 -

2694295

- un radical adamant-1-yl,
- ou, un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄) ou cyano,



dans lequel :

R₄, R₅, identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène, un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (substitué ou non par un groupement phényle), phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄)), 3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl, 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazino, morpholino, pyrrolidino, pipéridino, azétidino, 1-oxa-3,8-diaza-2-oxo-spiro[4,5]dec-8-yl (substitué ou non par un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

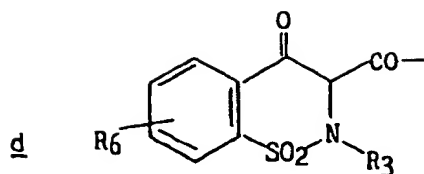
ou

forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés l'un quelconque des cycles suivants :

- 3-azabicyclo[3.3.0]octane,
- 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,
- morpholine,
- pyrrolidine,
- azétidine,
- 3,8-diaza-1-oxa-2-oxospiro[4,5]décane substitué ou non par un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

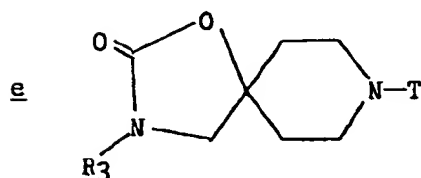
- 28 -

2694295



dans lequel :

R₃ est tel que défini précédemment et
 R₆ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical
 alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire
 ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄) ou cyano,

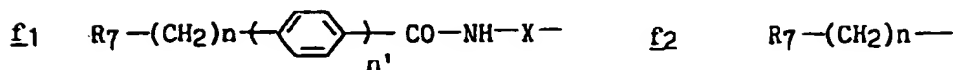


dans lequel :

R₃ est tel que défini précédemment,
 T représente l'un quelconque des groupements suivants :

- -(CH₂)_m- ,
- -SO₂-NH-CO- ,
- -CO-NH-SO₂ ,
- -(CH₂)_m--SO₂-NH-CO- ,
- -(CH₂)_m--CO-NH-SO₂- ,

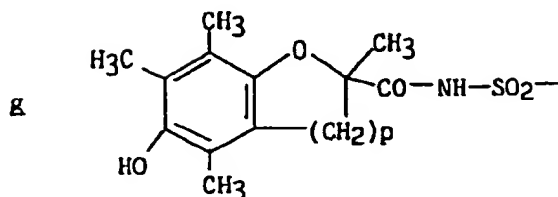
tels que m est un entier compris entre 1 et 4,



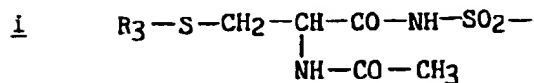
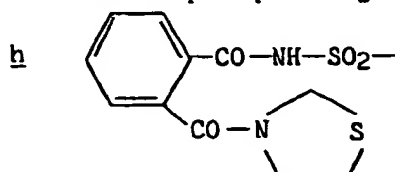
dans lesquels :

X est tel que défini précédemment,
 n est égal à 0, 1, 2 ou 3,
 n' est égal à 0 ou 1,
 R₇ représente un radical :
 . 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy
 phényle,

- . 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phénoxy,
 . ou 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phénylthio,



dans lequel p est égal à 1 ou 2,

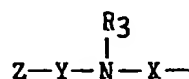


dans lequel R₃ est tel que défini précédemment,

10 composés de formule (I) qui comprennent les hydrates de la fonction cétone COCF₃ correspondants,

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 2/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical



dans lequel :

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical phényle,

X ou Y, différents, représentent CO ou SO₂,

Z représente

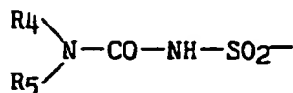
- 30 -

2694295

- un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, cycloalkyle (C₃-C₇) ou trihalogénoalkyle (C₁-C₄),
- un radical adamant-1-yl,
- ou, un radical phényle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄) ou cyano,

leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical



dans lequel :

R₄ ou R₅, identiques ou différents, représentent :

un atome d'hydrogène, un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène, radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄)), 3-azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl, 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazino, morpholino, pyrrolidino, pipéridino, azétidino, 1-oxa-3,8-diaza-2-oxo-spiro[4,5]dec-8-yl substitué ou non par un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ou

forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés l'un quelconque des cycles suivants :

- 3-azabicyclo[3.3.0]octane,
- 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,
- morpholine,
- pyrrolidine,
- azétidine,

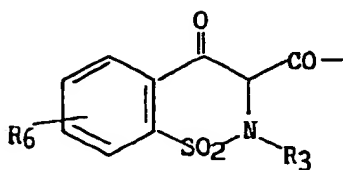
- 31 -

2694295

- 3,8-diaza-1-oxy-2-oxospiro[4,5]décane substitué ou non par un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou phénylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical



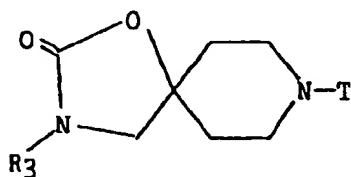
dans lequel :

R₃ est tel que défini précédemment et

R₆ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₄) ou cyano,

leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical



dans lequel :

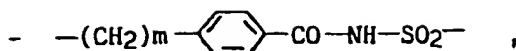
R₃ est tel que défini précédemment,

T représente l'un quelconque des groupements suivants :

- -(CH₂)_m- ,
- -SO₂-NH-CO- ,
- -CO-NH-SO₂ ,
- -(CH₂)_m--SO₂-NH-CO- ,

- 32 -

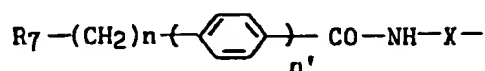
2694295



tels que m est un entier compris entre 1 et 4,

leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6/ Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que B représente un radical



dans lequel :

X est tel que défini précédemment,

n est égal à 0, 1, 2 ou 3,

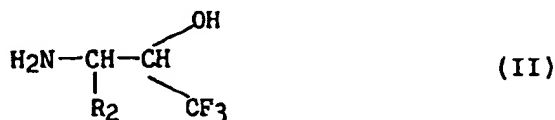
n' est égal à 0 ou 1,

R₇ représente un radical :

- . 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phényle,
- . 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phénoxy,
- . ou 3,5-dialkyle ((C₁-C₆) linéaire ou ramifié)-4-hydroxy phénylthio,

leurs hydrates, énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7/ Procédé de préparation des dérivés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise, comme produit de départ un alcool de formule (II), dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :



dans laquelle R₂ a la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir :

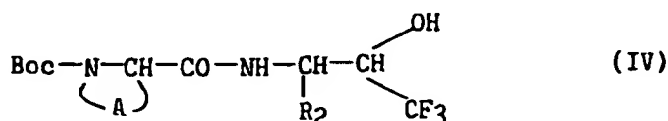
- 33 -

2694295

a soit sur un amino-acide protégé de formule (III), dont on a éventuellement séparé les isomères selon une technique classique de séparation, par une technique classique de couplage peptidique :



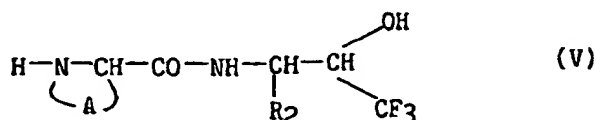
5 dans laquelle A a la même signification que dans la formule (I) et Boc représente un groupement butoxycarbonyle, pour conduire au composé de formule (IV) :



10 dans laquelle A, R₂ et Boc ont la même signification que précédemment,

composé de formule (IV) :

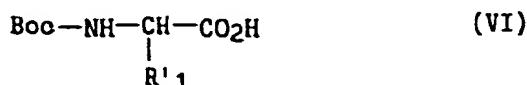
* ou bien que l'on déprotège par hydrolyse acide pour conduire au composé de formule (V) :



15 dans laquelle A et R₂ ont la même signification que précédemment,

sur lequel on fait réagir un amino-acide protégé de formule (VI), dont on a éventuellement séparé les isomères selon une technique classique de séparation,

20 en présence d'un agent de couplage classique de la synthèse peptidique :

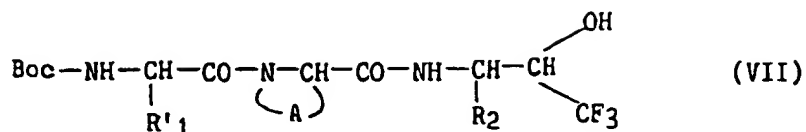


25 dans laquelle Boc représente un radical butoxycarbonyle et R'₁ représente un radical alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué ou non par un radical cycloalkyle (C₃-C₇), phényle ou benzyloxycarbonylamino,

- 34 -

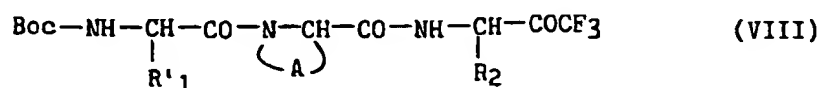
2694295

pour conduire au composé de formule (VII) :



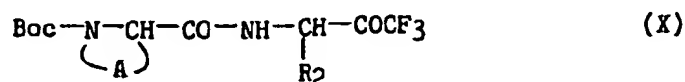
dans laquelle Boc, R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,

5 qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (VIII), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,



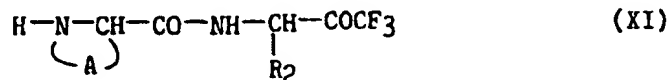
10 dans laquelle Boc, R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,

* ou bien qui subit une oxydation pour conduire au composé de formule (X) :



15 dans laquelle Boc, A et R₂ ont la même signification que précédemment,

que l'on déprotège en milieu acide pour conduire au composé de formule (XI) :

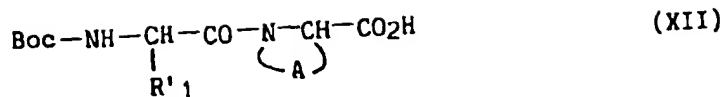


20 dans laquelle A et R₂ ont la même signification que précédemment,

que l'on fait réagir sur un amino-acide protégé de formule (VI) tel que défini précédemment,

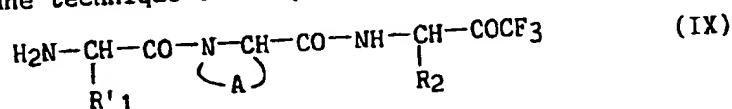
pour conduire au composé de formule (VIII) défini précédemment,

25 b soit sur un dipeptide protégé de formule (XII), obtenu par couplage classique de deux amino-acides sous forme racémique ou d'énantiomères purs,



dans laquelle Boc, R'₁ et A ont la même signification que précédemment,
pour conduire au composé de formule (VII) défini précédemment,
qui subit une oxydation et conduit au composé de formule (VIII)
défini précédemment,

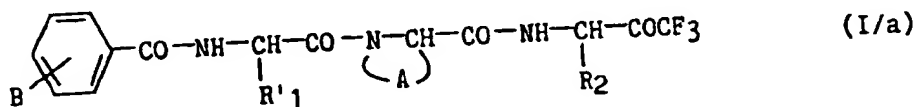
composé de formule (VIII) que l'on déprotège en milieu acide,
pour conduire au composé de formule (IX), dont on sépare éventuellement
les isomères selon une technique classique de séparation,



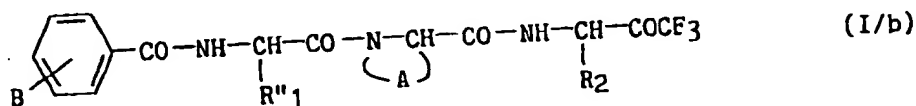
dans laquelle R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment,
que l'on fait réagir sur un acide de formule (XIII), selon une technique
classique de couplage peptidique,

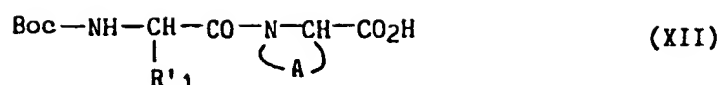


dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de
formule (I),



dans laquelle B, A, R'₁ et R₂ ont la même signification que précédemment,
qui, lorsque R'₁ représente un radical alkyle substitué par un groupement
benzyloxycarbonylamino, est déprotégé, si on le souhaite, par
hydrogénation catalytique,
pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de
formule (I),



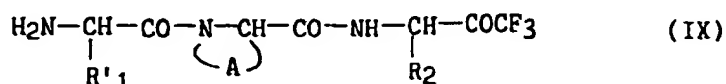


dans laquelle Boc, R'₁ et A ont la même signification que précédemment,

pour conduire au composé de formule (VII) défini précédemment,

qui subit une oxydation et conduit au composé de formule (VIII) défini précédemment,

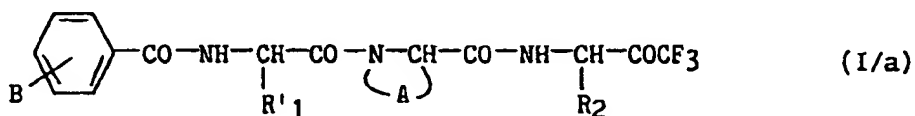
composé de formule (VIII) que l'on déprotège en milieu acide, pour conduire au composé de formule (IX), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,



dans laquelle R'₁, A et R₂ ont la même signification que précédemment, que l'on fait réagir sur un acide de formule (XIII), selon une technique classique de couplage peptidique,

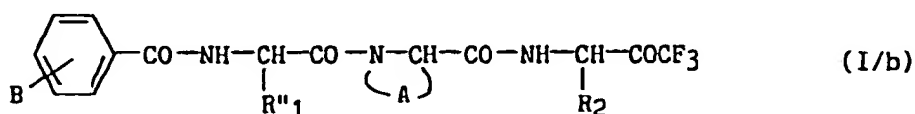


dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle B, A, R'₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, qui, lorsque R'₁ représente un radical alkyle substitué par un groupement benzyloxycarbonylamino, est déprotégé, si on le souhaite, par hydrogénation catalytique,

pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle B, A et R₂ ont la même signification que dans la formule (I) et R₁ représente un alkyle substitué par un radical amino,

5 composés de formule (I/a) et (I/b), que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation, puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 8/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15 9/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 utilisé en tant qu'inhibiteur de l'élastase leucocytaire humaine à titre de traitement principal ou complémentaire des maladies dégénératives du tissu conjonctif comme l'emphysème pulmonaire, des troubles inflammatoires
20 comme l'arthrite rhumatoïde, des pathologies pulmonaires du type du syndrome de détresse respiratoire aigu, de la fibrose kystique, de la bronchite chronique, des lésions tissulaires induites par le syndrome d'ischémie reperfusion et en tant que traitement topique sur la peau afin d'inhiber l'élastolyse.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9209254
FA 473828

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 494 071 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 8 Juillet 1992 * le document en entier *	1-9

D,X	EP-A-0 369 391 (BOEHRINGER INGELHEIM) 23 Mai 1990 * le document en entier *	1-9

X	EP-A-0 276 101 (ICI AMERICAS INC.) 27 Juillet 1988 * le document en entier *	1-9

D,X	EP-A-0 189 305 (ICI AMERICAS INC.) 30 Juillet 1986 * le document en entier *	1-9

		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C1.5)
		C07K A61K
Date d'achèvement de la recherche 22 MARS 1993		Examineur GROENENDIJK M.S.M.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		